

パーキンソン病における安静時局所脳糖代謝-横断的研究および縦断的研究-

著者	細貝 良行
学位授与機関	Tohoku University
URL	http://hdl.handle.net/10097/49983

博士論文

パーキンソン病における安静時局所脳糖代謝

-横断的研究および縦断的研究-

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

機能医科学講座・高次機能障害学分野

A6MD5089 : 細貝 良行

-目次-

I. 要約	p.1
II. 研究背景	
1. パーキンソン病について	p.4
2. パーキンソン病で冒される脳内ネットワーク	p.5
3. パーキンソン病と認知機能障害	p.7
4. パーキンソン病における神経画像	p.11
III. 研究目的	p.13
IV. 研究 1（横断研究）	
1. 研究方法	
A. 対象	p.15
B. Positron emission tomography (PET)	p.16
C. 統計解析	p.16
2. 研究結果	
A. CDR	p.18
B. 画像の変化	
1) Group comparisons（群間解析）	p.18
2) Patient-based analysis	
p.19	
V. 研究 2（縦断研究）	
1. 研究方法	
A. 対象	p.20
B. Positron emission tomography (PET)	p.20
C. 統計解析	p.20

2. 研究結果	
A. 臨床的変化	p.21
B. 画像の変化	
1) Group comparisons (群間解析)	p.22
2) Patient-based analysis (典型例)	p.22
VI. 考察	p.24
VII. 結論	p.31
VIII. 謝辞	p.32
IX. 文献	I~IX
X. 図説明 (Fig. 1-7)	IX~XI
VI. 図 (Fig. 1-6)	
VII. 表 (Table. 1-5)	

I. 要約

パーキンソン病（Parkinson's disease: PD）は黒質線条体におけるドパミン代謝の低下を主とする進行性の神経変性疾患である。当初は、運動障害のみで認知機能障害を伴わない疾患として考えられていたが、近年、治療によって生存期間が伸びるとともに認知機能障害の出現が高頻度にみられること、Lewy 小体型認知症が認識されたことから、PD における認知機能障害が注目されるようになった。

本研究では、認知症を伴わない PD を対象として、認知機能障害の有無を Clinical Dementia Rating (CDR)に基づいて CDR0（正常：PDNC）と認知症の前駆状態 CDR0.5（軽度認知機能障害：PDMCI）に分類し、(18)F-Fluorodeoxyglucose (FDG) と Positron Emission Tomography (PET)で安静時の脳局所糖代謝（regional cerebral metabolic rate of glucose；rCMRglc）を健常者と比較した横断研究と、3 年間の変化をみる縦断研究の両方で検討した。

横断的研究では、健常対照（13 名）との比較で、PD 患者群（40 名）で脳局所糖代謝が有意に低下していた部位は、右側運動前野、左前頭葉下面、左後部帯状回、両側前頭葉内側部であった。PDNC（27 名）に限れば、右側運動前野、左前頭葉下面、左後部帯状回、両側前頭葉内側部で低下していた。それに対して、PDMCI（13 名）では認知機能は比較的軽度に低下しているにすぎないにもかかわらず、低下部位は大きく拡大し、両側前頭葉背内側部、頭頂側頭後頭葉連合野、後部帯状回、側頭葉などに認められた。また、両群を直接比較すると、PDMCI

で両側後部帯状回，頭頂側頭後頭葉連合野，側頭葉に有意な糖代謝の低下が示された。さらに，患者個々の代謝の低下を健常からの逸脱を表すように Z-score に変換して観察すると，前方低下型，後方低下型，前後方低下型の 3 つのタイプに分類できた。PDNC では前方型が 40.7%，後方型が 40.7%，前方後方型が 18.5% であったが，PDMCI ではそれぞれ 7.7%，30.8%，61.5% であった。

約 3 年間の変化を見た縦断的研究においては，フォローアップ時に PD 患者群（20 名）で脳局所糖代謝の有意に低下している部位は，基底核周囲，後部帯状回，前頭前野内側面，右側頭葉下面であった。ベースライン時に PDNC であった例では基底核周囲，右前頭葉眼窩面で有意に脳局所糖代謝の低下が見られた。一方，PDMCI であった例では，楔前部や後部帯状回付近，右側頭葉下面で有意に低下していた。さらに，患者個々に Z-score を観察した結果，CDR の変化の有無に関わらず，基底核周囲の代謝の低下が全例で確認でき，前頭葉で代謝が低下したものが多く見られた。PDMCI であった例では大脳皮質後方領域に代謝の低下が多く見られた。

これらの結果から，PD においては認知機能障害がなくても大脳皮質には糖代謝の低下が認められ，軽度の認知機能障害がある場合は大脳領域後方を主として，大脳皮質広範に糖代謝が低下している。特に，認知機能障害には前方よりむしろ後方の糖代謝低下が関係していて，後方付近の糖代謝低下の有無が患者の認知機能障害を予測する可能性が示唆された。基底核付近の糖代謝の低下には，基底核を含む脳内ネットワークと治療薬剤，さらに，PD 患者の運動障害や認知

機能が複雑に関わり合うことが示唆された. FDG-PET 検査では PD 患者の認知機能障害の発現に関して重要な示唆を与え, 患者の Quality of life (QOL) に貢献できる可能性があるものと考えられた.

II. 研究背景

1. パーキンソン病について

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）は黒質線条体におけるドパミン代謝の低下を主とする進行性の神経変性疾患である。PD の存在は古くから知られており、インドでは PD と思われる疾患が Kampavata という病名で紀元前に記載されている¹⁾。この病名の kampa とは振戦（ふるえ）の意味である。また、エジプトでも紀元前に PD と考えられる疾患の記録があり、15～18 世紀にも PD と類似した疾患が記載されている²⁾。これらの PD に関する記載で、Ayurveda と呼ばれるインドの紀元前の生命科学に関するテキストでは、PD（Kampavata）の症状として、現在の知見と同様の過剰な唾液分泌と寡動が記載されている。さらに当時、Atmagupta と呼ばれる植物から抽出した物質が PD を含めて多くの疾患に治療薬として用いられていたが、1937 年にこの植物の種の化学組成として L-ドーパが分離され、現在でも PD に対する最も有効な治療薬として L-ドーパが使用されていることは非常に興味深い³⁾。

PD の症状を最初に正確に記載したとされる James Parkinson（1817）⁴⁾ による報告では、PD に特徴的な運動障害は、振戦、無動、前屈姿勢、加速歩行、小刻み歩行と前方転倒である。現在は PD の 4 つの主症状は振戦、寡動・無動、筋固縮、姿勢反射障害と言われているが、このうちの筋固縮を除く主症状は Parkinson によって正確に把握されていた。PD は通常、一側の上肢の軽度なふるえ（振戦）といった運動症状から始まり、極めてゆっくりと進行する疾患である。

PD に特徴的な小刻み歩行は発病後 10 年以上が経過してはじめて見られるが、究極的には振戦の部位と程度が増大し、寡動・無動を伴って、自力での歩行、起立も不可能になる。進行するとうつ病や思考緩慢、自発性の低下などの精神症状が顕著になる。

PD の症状に対する系統的な治療は Charcot によって 1880 年に導入された抗コリン剤によるものが最初であり、これは現在でも継続されている治療法である。1900 年前後に PD は中脳黒質の神経細胞の減少が起因していることが病理解剖によって明らかにされた。その後、淡蒼球繊維の切除による外科的治療等が行われ、振戦と筋固縮の改善が報告された。PD における画期的発見は、ヒト脳におけるドパミンの特異的な分布⁵⁾と黒質・線条体ドパミン量の選択的低下である⁶⁾。これらの発見に基づき、1967 年にドパミン補充療法として L-ドーパの投与が行われ、驚異的な治療効果を上げ、現在の主たる治療法の 1 つとなっている。しかしながら、症状の改善には効果があるものの、PD そのものの根本的治療には現在でも至っていない。

2. パーキンソン病で冒される脳内ネットワーク

大脳基底核は線条体、淡蒼球、黒質、視床下核の 4 つの神経核で構成され、随意運動の発現に重要な役割を担っており、大脳皮質からの運動、感覚、連合野性の入力を受け、これらの情報を統合処理して再び大脳皮質へ出力している

^{7),8)}。大脳基底核の入力部は線条体であり、出力部は淡蒼球内節と黒質緻密部であ

る。淡蒼球外節と視床下核は入力部と出力部を間接的につなぐ介在部、黒質緻密部はドパミンを介して線条体に影響を与える修飾部と位置づけられている^{8),9)}。

一方、辺縁系は恒常性の維持や情動行動などに関係する構造的、機能的に単一の機能を有し¹⁰⁾、辺縁関連皮質、海馬、扁桃体、視床下部などを含む。大脳基底核は辺縁系からも入力を受けており、その情報は尾状核頭腹側部、側坐核、被殻の吻側部などに投射する¹¹⁾。これらの領域は辺縁線条体または腹側線条体と呼ばれ、黒質緻密部にかわって腹側被蓋野（ventral tegmental area: VTA）からドパミン性の投射を受けており、情動や動機付けなどに関係していると言われている。大脳基底核は入力部である線条体への皮質性の入力によって、被殻を中心とした感覚運動系回路、尾状核を中心とした連合野系回路、辺縁線条体へ入力がある辺縁系回路に分けられる。これらの入力は並列的に処理され、視床を介する固有の閉鎖ループによって再度大脳皮質へ戻っている¹²⁾。辺縁線条体の出力は淡蒼球内節の腹側部に投射し、視床背内側核を有し辺縁系皮質にもどるループを形成している¹³⁾。中脳の VTA ニューロンは側坐核へドパミン性投射を送っていて、大脳皮質へ投射するドパミンニューロンのほとんどは VTA から出力している¹³⁾。一方、側坐核からも黒質緻密部の背部領域と VTA に投射している^{14),15)}。背部領域のドパミンニューロンは線条体に広範囲に投射しているため、側坐核はこのドパミンニューロンを介して広く線条体に影響を与えている可能性も考えられている¹²⁾。

Hohen と Yahr は PD の運動障害によって病期を 5 段階に分類した。

Narabayshi¹⁶⁾らはこれに無動，精神症状，自律神経症状の非運動性症状が平行して進行することを加えた．特に，無動に関しては定位脳手術後の観察などにより 1 型，2 型，3 型の 3 つに分類し，これが病期とともに進行することを示した¹⁷⁾．Narabayashi らはそれぞれの無動が異なる神経機構の障害によるものであることを考察し，1 型無動は筋固縮による 2 次的無動であり，L-dopa などの薬物療法や定位脳手術でも良く改善されていることから，被殻-淡蒼球-視床系の障害によるものと考えられ，2 型無動は 1 次性無動と位置づけ，運動障害や筋固縮によらない障害をさす．この 2 型無動は L-dopa では改善されるが視床手術や淡蒼球手術は無効であることから，尾状核-淡蒼球系や線条体-黒質系などの障害を推定している．3 型無動はさらに進行した段階であり，思考緩慢や意欲の低下，無気力などの精神機能障害に関連したものである．これらのことより，PD では病初期には黒質緻密部の腹側領域から投射を受ける被殻が障害されるため運動症状が主として出現し，病中期には連合野が関係していると考えられるすくみや一次性無動（2 型無動）が出現する．また，それと平行して出現するうつ症状や自発性の低下，そして 3 型無動などの精神運動障害による症状は側坐核をはじめとする辺縁線条体の障害が関与していると考えられる^{17),18)}．

3. パーキンソン病と認知機能障害

PD において認知機能に問題が知られるようになったのは 1970 年代からであり，その中でも注目すべきは Albert ら¹⁹⁾が提唱した皮質下性認知症という概

念である。進行性核上性麻痺のような基底核疾患では、アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）などの大脳皮質性認知症が主体の疾患とは全く異なったタイプの認知症を呈することが報告されて以来、PD でも認知機能障害に関する多くの研究がなされてきた。これまでにPDの認知機能障害についてわかってきたことは、発症初期の段階から約30%の患者に、遂行機能障害などの要素的認知機能障害がみられること^{19),20),21)}、発症中期以降から約30%に精神緩慢を主徴とする皮質下性認知症が見られること^{22),23),24)}、発症中期から後期にかけて知的認知機能障害が進行して約30%に日常生活に支障をきたすほどの認知機能障害がみられること^{25),26),27)}である。現在まで様々な神経心理学的アプローチによりPDの認知機能障害の発現に皮質下構造の病理学的変化が深く関与していることが解ってきた。すなわち、病初期の病変が黒質-線条体ドパミン系に限局している時期から認知機能障害を認め、遂行機能^{19),28),29)}、ワーキングメモリ^{30),31),32)}、戦略的思考^{33)~36)}の障害が検出される。

遂行機能障害はPDにおける認知機能障害の原点とも言うべき症状である。遂行機能とは新たに経験すべき状況に適応した行動を行うのに必要な全ての心理過程を示し、とりわけ情報処理、認知セット、概念操作、問題解決、計画能力を含む。これらの機能は前頭葉損傷例で障害されることが知られており、認知の柔軟性や自己誘導的行動を必要とする課題で評価することができる。これらの評価より、投与された抗パーキンソン病薬が遂行機能能力の改善につながり³⁷⁾⁻⁴¹⁾、前頭葉-線条体系の機能不全がPDにおける遂行機能能力と関連していることが

示唆されている^{21),42),43)}。特に Owen²¹⁾らは外部からの刺激に対して意識を切り換える機能が線条体にあるものと推定し、PD の認知機能障害が単に前頭葉機能障害だけであるとは考えにくいことを述べている。また、健常人に対し、課題遂行中に前頭前野に経頭蓋的磁気刺激を行い課題に与える影響を検討した報告が⁴⁴⁾がある。この結果から、背外側前頭前野への刺激が著明な成績低下をもたらしたことから、基底核や小脳に対して前頭前野は上層的に統治している。さらに、ワーキングメモリや言語機能が障害されている患者では手続き記憶の障害も顕著である⁴⁵⁾との報告もあり、PD における手続き学習、手続き記憶の障害は単なる線条体機能障害の結果だけではなく、基底核と前頭前野の相互作用の破綻としてとらえるべきであると考えられている。皮質下性認知症は様々な要素的認知機能障害が複数集まって発症している可能性があり、PD における認知機能障害の症状の複雑さを表しているものとする⁴⁶⁾。

PD における認知症の発症率はおおむね 30%であり、PD で認知症になる頻度は一般人口に対して 4~6 倍と高率である⁴⁷⁾。PD には前述した黒質線条体の障害を有する皮質下性認知症と大脳皮質全体の機能低下を有する皮質性認知症の 2 つのタイプが存在するものと考えられている。一般的に認知症と言えば AD 等に代表されるような皮質性認知症を示すが、PD の認知症を考慮する場合には、病態の全く異なる対峙した 2 つの認知症が存在していることが重要である。皮質性認知症の診断には DSM-III、DSM-IV といった診断基準があり、沢山の文献が存在し、最近でもニューヨークの集団をベースにした研究が報告された⁴⁸⁾。し

かしながら、皮質下性認知症は単純に数値化して判定されるものではなく、注意深い観察によって診断されるべきである。本邦にも長野県における PD での認知症の多施設研究の報告があり⁴⁹⁾、DSM-Ⅲ-R を使用して皮質性認知症と診断された PD 患者は 33.7%であるが、この中で失語や失行のような明らかな高次機能障害を有したのはわずか 13.3%であった。一方、皮質下性認知症を呈するのは 30.9%であり、さらにこの 2 つの認知症の重複も見られたことを報告している。

PD における認知症で考慮しなければいけないのは Lewy 小体を伴った認知症 (Dementia with Lewy body: DLB) と PD 型認知症 (Parkinson's disease with dementia: PDD) の相違であろう。Dubois ら⁵⁰⁾は PD に見られる認知症を PDD とし、その特徴は皮質下性認知症の症状を中核として加齢性の認知機能的影響が加わった二次的認知症と定義して、DLB と区別している。しかしながら、この区別は病理学的立場と臨床的立場の相違から派生しており、病理学的立場では、Lewy 小体を診断マーカーとして PD を考えた場合には、PDD も DLB も同じ疾患としてとらえており、臨床的立場では、病因が不明である以上、臨床経過や症状に重点をおき診断しているため、区別が必要とされる。McKeith ら^{51),52),53)}の診断基準では、特異度を向上させるため、認知症や精神症状は運動障害の出現から 1 年以内という条件を設定している。すなわち、この基準から外れる PD 患者は現在のところ PDD として診断されることになる。

PD の認知症に関しては、数々の問題を抱えており、今後解明されるべきことが多々存在する。Lewy 小体の病態やそれに関わる脳領域の作用等、今後

更なる検討が必要なところである。

4. パーキンソン病における神経画像

PD を診断する場合における各種の神経画像は診断の補助的役割を担い、確定診断は臨床症状を中心として行うことが通常である。しかしながら、PD における認知機能障害や認知症の病態を理解する上で非常に重要な情報を得ることができ、認知症を伴う PD とその他の類縁疾患との鑑別診断は各種神経画像モダリティを組み合わせることにより、診断の確実性を増すことができる。

画像検査は Computed Tomography (CT)や Magnetic Resonance Imaging (MRI)に代表されるような形態画像検査と Single Photon Emission Tomography (SPECT)や Positron Emission Tomography (PET), Functional MRI (fMRI)等の機能画像検査がある。PD における形態画像の研究は主として MRI を使用した研究が報告されている^{54)~57)}。以前の報告^{58),59)}では、PD 患者と健常対照群で皮質のボリュームには変化が見られないとの報告が多かったが、近年では voxel-based morphometry (VBM)が行えるようになり、体積変化の詳細な統計学的解析ができるようになり、皮質の広範囲な脳体積の減少が PD 患者で確認されるようになった。我々の行った MRI を使用した基礎研究においても、PD 患者群で健常対象と比較すると皮質領域の広範囲なボリュームの低下が認められ、認知機能障害が存在しない PD 患者においても、皮質のボリューム変化が PD 患者の臨床症状に関わっている可能性を示した（現在投稿中）。

PD の機能画像関連の研究がコンピューターの発展と統計学的解析手法

の発展にともなって多数報告されてきている^{60)~65)}。これらから、黒質線条体領域にドパミン代謝の優位な低下が認められるなどの報告⁶¹⁾があり、ドパミン代謝の低下は臨床症状ならびに病理学的所見に沿った結果が得られている。しかしながら、PD 患者は認知症が無くても大脳皮質全体に糖代謝の低下部位が認められる^{64),66)}、PDD の患者は大脳皮質全体に糖代謝の低下部位が認められる⁶⁷⁾、PDD やDLB ではAD 類似の頭頂-側頭葉を中心とする血流や糖代謝の低下に加え、後頭葉領域での低下が特徴的である^{60),67)}とした報告がある。すなわち、脳血流や糖代謝という機能画像により、病理学的所見の乏しい大脳皮質領域において異常が指摘されているが、これには黒質線条体を含む領域の細胞の遠隔部位に位置する軸索終末端末（シナプス周囲）の機能異常とこれによるネットワーク機能の全般的低下、あるいは remote effect を反映している可能性が考えられる^{68),69)}。

我々が行った糖代謝を使用した基礎研究⁶⁴⁾でもPD 患者群と健常コントロール群を群間比較した場合には、これらの報告と同様の結果が得られたが、患者一人一人を個別に見た場合には、かなりのバリエーションが存在し、認知機能障害のないPD 患者でも前頭葉領域の糖代謝の低下が見られるタイプと後頭葉領域の糖代謝の低下が見られるタイプ、その両方が見られるタイプの3つに分類できることを報告し、精神症状や運動症状とのより詳細な検討が必要であることを述べた。

Ⅲ. 研究目的

PD における認知機能障害を Clinical Dementia Rating⁷⁰⁾で分類し, CDR0(正常), CDR0.5(軽度認知機能障害あるいは最軽度認知症)とし, (18)F-Fluorodeoxyglucose (FDG) を使用し Positron Emission Tomography(PET)にて安静時における脳局所糖代謝 (regional cerebral metabolic rate of glucose ; rCMRglc) の相違を検討する. CDR は認知症の重症度を評価する観察的方法の代表的なもので国際的によく使用されているものがある. 一般的な (generic) 認知症の定義に準拠していて, アルツハイマー病のみならず種々の疾患による認知症に対して妥当であることが示されている. 本研究では PD における認知症の特徴に関わる問題, すなわち皮質性, 皮質下性の議論を避け, CDR で表されるような一般的な認知症の認識に基づいて認知機能障害を検討することにした. CDR では特定の神経心理学的検査に依存するのではなく, 患者本人と家族 (患者に最も良く接している介護者) に対する半構造化された認知機能に関する 6 項目の質問から認知症の重症度が判定される. 質問項目は記憶, 見当識, 判断力と問題解決能力, 社会適応, 家庭状況, 介護状況に関するもので, 評価は正常の“0”から, 認知機能障害疑い“0.5”, 軽度認知機能障害の“1”, 中等度の“2”, 重症度の“3”までの 5 段階で評価され, CDR0.5 は最軽度認知症として位置づけられていて, 記憶に関しては軽い物忘れや問題を起こさない程度の物忘れがみられ, 日常生活においては自分のことは全て自分で行うことが可能である等の状況である.

本論文では rCMRglc を横断ならびに縦断的に検討し, パーキンソン病の rCMRglc の総合的検討を画像解析を中心として行う.

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言に則り施行された。全ての研究参加者および家族に対し、研究内容の十分な説明を行い、書面による同意を得た後に実施した。

IV. 研究 1 （横断研究）

1. 研究方法

A. 対象

対象は、認定神経内科医に UK PD Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria⁷¹⁾に従って診断された PD 患者群 40 名と、PD 群と年齢、性および教育歴を一致させた健常対照群（対照群）13 名である。PD 群は、2005 年 2 月から 2006 年 9 月までのエントリー期間に東北大学附属病院神経内科を外来受診した患者のうち、エントリー時の対象基準として、（1）発症年齢 40 歳以上、（2）研究参加時の年齢が 55-75 歳、（3）PD 重症度分類の指標 Hohen and Yahr スケール⁷²⁾で 1-3 を満たすものから選んだ。また除外基準として、（1）他の神経学的、精神医学的疾患の既往、（2）頭部 MRI で病変が認められる、（3）痴呆の重症度分類 Clinical Dementia Rating (CDR)⁶⁹⁾で 1 以上である。PD 群は平均年齢 66.3±5.24 歳、男性 16 名：女性 24 名であり、対照群は平均年齢：63.0±4.6 歳、男性 6 名：女性 7 名であった。年齢 ($t=1.99$, $P=0.052$)、性別 ($\chi^2=0.053$, $P=0.82$)、教育年数 ($t=0.075$, $P=0.96$) において PD 群は対照群と比べ有意ではないものの若干の相違が見られた。

全対象患者ならびに健常対照群に対し、認知機能検査を目的として、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) の再生課題と Mini Mental State Examination (MMSE)⁷³⁾の検査を実施した。これらの詳細を Table.1 に示した。

B. Positron emission tomography (PET)

全 PD 患者ならびに対照群の PET 撮像は、神経心理検査実施から 4 週間以内の間隔で実施した。撮像は 5 時間前より絶食とし、1 時間前に FDG (185-218 MBq) を静注後、撮像までアイマスクを装着し静かな部屋で安静させた。PET データ収集には、シーメンス製の biograph DUO PET/CT スキャナ (Siemens Medical System, Inc., USA) を使用した。撮像時間は 10 分間で、3D 収集を行った。画像再構成は ordered subset expectation maximization [OS-EM 法：サブセット数：16, 反復回数：6, Gaussian filter; filter full-width at half maximum (FWHM)：2.0 mm] を用いて行い、matrix size を 256×256, pixel size は、1.33×1.33 mm, スライス厚 2.0mm とした再構成画像を作成、水平断面再構築時の FWHM は、3.38×3.38mm とした。減弱補正データの収集には、CT スキャンを用いた。

PD 患者は PET スキャン当日の治療薬の投与を停止し、全例で off の状態でのスキャンを行った。

C. 統計解析

教育歴や MMSE 等の成績データの統計解析には、Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 11.5 を使用した。PET 画像の群間比較 (Group comparison) には statistical parametric mapping software 2 (SPM 2; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) を使用した。PET 画像を標準化

するために、各対象者の PET 画像を SPM2 の FDG テンプレートで空間的に標準化し、FWHM 10mm で平滑化した。各対象者間の rCMRglc 差を正規化するために rCMRglc を proportional scaling を 50 として補正し、voxel の平均値を一定にし、灰白質のみを解析対象とするために平均値の 0.8 以下は白質として設定した。

群間解析で見過ごされる変化を把握するために患者単位の解析 (Patient-based analysis) を行った。解析には、前述の SPM2 をベースにした easy Z-score imaging system : eZIS (DAIICHI Radioisotope Labs, LTD) を使用し Z-score^{*,74),75)} の検討を行った。Z-score での解析に先立ち、対象群 13 名の PET データをもとにノーマルデータベースを作成し解析した。rCMRglc が有意に低下している部位を示すために、Z-score の値を $-8 < Z\text{-score} < -2$ の範囲で表示し、クラスターサイズを 50voxel として表示した。

* $Z\text{-score} = (\text{Pt.mean} - \text{Nom.mean}) / \text{Nom.SD}$

- ・ Pt.mean : 患者データの対象ボクセル内のカウント
- ・ Nom.mean : ノーマルデータベース内の対象ボクセルカウント
- ・ Nom.SD : ノーマルデータベース内の対象ボクセルの標準偏差

対象ボクセル内のカウントがノーマルデータベースの値から標準偏差いくつ分離しているかを評価する方法。

Z-score での結果をもとにして、rCMRglc が有意に低下している部位が大

脳半球のどの部位に存在するかによって、前方型、後方型、前方後方型の3タイプに分類した。前方型は rCMRglc の低下部位の 75%以上が、中心溝より前頭葉側に検出された場合とし、後方型は rCMRglc の低下部位の 75%以上が、中心溝より後部側に検出された場合、前方および後方の両領域に rCMRglc の低下部位が検出された場合に前方後方型として分類した。

2. 研究結果

A. CDR

PD 患者 40 名のうち、27 名が CDR 0 (PDNC : Parkinson's disease with no cognitive impairment) であり、13 名が CDR 0.5 (PDMCI : Parkinson's disease with mild cognitive impairment)であった、PDNC と PDMCI の間に性別と ADAS の単語再生課題において有意差が見られた。(Table 1.)

B. 画像の変化

1) Group comparisons (群間解析)

Fig.1 に本研究での横断研究における群間解析の結果を示した ($P < 0.05$ corrected, $k=100$)。全 PD 患者 40 名を対照群と比較すると、両側の前頭葉外・

内側部，後部帯状回，外側側頭葉で rCMRglc が有意に低下していた（Fig.1-(A), Table.2）． PDNC に限ると，右側運動前野，左前頭葉下面，左後部帯状回，両側前頭葉内側部で低下していた（Fig.1-(B), Table.2）． 一方，PDMCI 群では，対照群と比較して rCMRglc の低下部位は大きく広がり，両側前頭葉背内側部，頭頂側頭後頭葉連合野（temporo-parieto-occipital junction: TPO junction），後部帯状回，側頭葉に広範囲に認められた（Fig.1-(C), Table.2）． また，PDMCI 群と PDNC 群の直接比較を行うと，PDMCI 群に両側後部帯状回，TPO junction，側頭葉などで CMRglc が低下していた． 全 PD 患者 > 対照群，PDNC 群 > 対照群，PDMCI 群 > 対照群，PDMCI 群 > PDNC 群となるような部位はなかった．

2) Patient-based analysis

PDNC 患者 27 名の Z-score を個々に観察した結果，11 名（40.7%）が Anterior type（前方型）（Fig.2-(A)），11 名（40.7%）が Posterior type（後方型）（Fig.2-(B)），残りの 5 名（18.5%）が Antero-posterior type（前方後方型）（Fig.2-(C)）であった． それに対して，全 PDMCI 患者 13 名を観察すると，8 名（61.5%）が Antero-posterior type，1 名（7.7%）が Anterior type，4 名（30.8%）が Posterior type であり，Antero-posterior type の方が Anterior type よりも有意に PDMCI が多かった．

V. 研究 2 （縦断研究）

1. 研究方法

A. 対象

対象者は、横断研究でエントリーした 40 名の PD 患者のうち、3 年後のフォローアップ PET を 2008 年 3 月から 2008 年 9 月までの期間に撮影した連続 20 例である。撮像と同時期に Hoehn&Yahr のステージなどの各種臨床症候評価および MMSE, ADAS などの各種認知機能検査を行った。対象患者の詳細は Table.3 に示した。20 名のうちわけは、女性：7 名、男性：13 名、ベースライン時の平均年齢：65.3±6.6 歳、罹病期間 6.2±5.2 年であった。ベースライン時の CDR で 0（すなわち PDNC）は 14 例、0.5（すなわち PDMCI）は 6 例であった。PDNC 群と PDMCI 群に分類したときの背景と臨床データを Table.4 に示した。

B. Positron emission tomography （PET）

FDG-PET スキャンは、研究 1 と同様に行った。

C. 統計解析

患者データの基本的解析は研究 1 と同様に行った。患者群のベースラインからフォローアップ時の画像変化の解析（Group analysis）には、statistical parametric mapping software 5（SPM 5; Wellcome Department of Imaging Neuroscience,

London, UK) を使用し, 3 年間で有意に低下した部位を Paired t-test で検討した.

SPM5 での PET 画像を標準化するために, 各対象者の PET 画像を SPM5 の FDG テンプレートで空間的に標準化し, FWHM 10mm で平滑化した. 各対象者間の rCMRglc 差を正規化するために rCMRglc を proportional scaling を 50 として補正し, voxel の平均値を一定にし, 灰白質のみを解析対象とするために平均値の 0.8 以下は白質として設定した.

さらに, 研究 1 と同様の方法で, eZIS を用いてベースラインとフォローアップ時の両方のデータを Z-score 変換し検討を行った.

2. 研究結果

A. 臨床的变化

Table3 において, ベースライン時に PDNC であった Pt.1 の患者は, フォローアップ時に PDMCI となり, ベースライン時に PDMCI であった Pt.11 の患者はフォローアップ時には CDR 1 となっていた. その他の患者においては, フォローアップ時の CDR の変化は見られなかった. ベースラインとフォローアップ時の認知機能検査の成績を比較した結果 (Table3, Table.4), 全対象では ADAS の単語再生課題が有意に改善し ($p<0.03$, paired t-test), PDNC 群で MMSE の成績は有意ではないものの改善の傾向 ($p<0.07$, paired t-test) が見られ, ADAS の再生課題の有意な改善 ($p<0.01$, paired t-test) が見られた. さらに, PDNC 群

と PDMCI 群の成績を 2-way repeated ANOVA で検討すると、認知機能検査の成績は PDNC 群では改善、PDMCI 群では悪化していて、交互作用は MMSE では有意の傾向 ($F(1, 18) = 4.041, p < 0.06$)、ADAS では有意であった ($F(1, 18) = 9.379, p < 0.007$)。

B. 画像の変化

1) Group comparisons (群間解析)

Fig.3 にベースライン時に比べて、3 年後のフォローアップ時に rCMRglc が有意に低下している部位を表示した ($p < 0.05$ corrected, $k=100$ voxels)。フォローアップ時に、CMRglc の有意に低下している部位は、両側の基底核、両側後部帯状回 (Fig.3-B)、右側頭葉下面 (Fig.3-C)、前頭前野内側面 (Fig.3-D) であった。また、ベースライン時に PDNC の患者のみ (14 名) では、Fig.4 に示すように、基底核 (Fig.4-B)、両側舌状回 (Fig.4-C)、右前頭葉眼窩面 (Fig.4-D) であり、PDMCI の患者では、Fig.5 に示すように、右紡錘状回 (Fig.5-B)、右側頭葉下面 (Fig.5-C)、後部帯状回 (Fig.5-D) であった。これらの詳細は Table.5 に示した。

2) Patient-based analysis (典型例)

以下に典型的な例を挙げる。ベースラインとフォローアップ時の Z-score 画像を Fig.6 に示す。ベースラインにおいて、Pt.1 は PDNC で rCMRglc が Posterior

type, Pt.3はPDMCIで Antero-posterior type, Pt.9はPDNCで Antero-posterior type, Pt.20はPDNCで Anterior type の患者である.

Pt.1では, フォローアップ時に後頭葉付近の rCMRglc の低下の範囲が広がり, さらに前頭葉の rCMRglc の低下が加わっていた. Pt.3ではベースラインで前頭葉, 頭頂葉, 後頭葉に広範囲な代謝の低下がすでに認められており, フォローアップ時にはそれらの範囲, 程度ともに増大していた. Pt.9はベースラインで存在した代謝低下部位の範囲が増大し, 加えて基底核付近の低下が出現した. Pt.20は前頭葉内側面に新たな代謝の低下部位が出現した.

VI. 考察

PD に関する脳内糖代謝のいくつかの横断的研究では、認知機能障害が明らかでなくとも大脳皮質に脳血流や糖代謝の低下が見られることが示されている^{64),66),67),76)-81)}。また、PDD においてはさらに広範囲、特に後頭葉付近に糖代謝の低下が見られるという報告もある^{81),82)}。本研究の横断研究でも、対照群と比べると PD 群において大脳皮質領域の糖代謝の低下が見られ (Fig.1-(A))、認知機能障害の見られない PD 患者 (Fig.1-(B)) では対象群と比較すると前頭前野内側の一部や後部帯状回等に若干の糖代謝低下部位を認めた。しかしながら、認知機能の若干の低下を有する PDMCI の患者では顕著に糖代謝が低下し (Fig.1-(C))、PDD に関する報告^{77),82)}とほぼ同様な部位で代謝の低下が認められた。さらに、PD 患者同士の直接の比較 (PDMCI vs PDNC) をした場合 (Fig.1-(D)) においても、PDMCI では広範囲な領域で糖代謝が低下していた。特に TPO junction 付近や後部帯状回は、PD 患者の軽度認知機能障害 (MCI) に関連した糖代謝の変化である可能性がある。この結果は AD における糖代謝の低下部位と類似していて⁷⁸⁾⁻⁸²⁾、PDD や DLB で AD 類似の頭頂側頭葉を中心とする血流や糖代謝の低下に加え、後頭葉領域での低下が特徴的であるが^{60),66)}、それと類似した結果となっている。これらは、近年注目されている α -synuclein と β -amyloid の間で議論されるような、AD と PD の病因論的なオーバーラップを表している可能性がある^{83),84),85)}。 α -synuclein は家族性 PD の原因遺伝子として注目され、Lewy 小体の鍵となる構成要素である一方で、AD における老人斑でも確認されている^{84),85)}。また、 β -amyloid は AD に見られる老人斑の主タン

パク成分であり、AD の原因物質としてあるものと考えられている^{83),84)}。本研究における PDMCI 患者のような認知機能低下を認めた PD 患者中に、AD を合併した群が含まれている可能性は否定できない。また、認知機能障害が、AD 由来のものか、PD 由来のものかは、本研究の性質上分別することは難しい。しかしながら、アミロイドイメージングに代表されるような、新たな画像テクニクによってこれらの問題に関し重要な情報を得られる可能性があり⁸⁵⁾、今後検討が必要であると考える。

Patient based analysis において分類された 3 つの糖代謝の低下パターンは、PD における脳内糖代謝の変化の複雑さを示している。本研究の PDMCI 群で見られるような前方部と後方部の低下パターンが、PD における典型と言われているが、個々の患者で観察した場合には、典型的パターンの方がむしろ少ない。この結果は PD で見られる初期の糖代謝変動が、PDMCI を経て PDD へと経過するリスクの高さを表現している可能性を示している。すなわち、PD 罹患初期の段階で糖代謝の低下が前方優位に見られる場合には、認知症の発症は遅いかもしくは見られず、一方、後方優位または前方後方の両方に代謝の低下が見られたときには認知症の発症のリスクが高いということである。縦断研究においてこのことが証明されれば、PD 患者の quality of life (QOL) に対し大いに貢献できるものと考えられる。

3 年間の縦断研究において、認知症 (CDR 1) の発症は 1 例 (16.7 per 1000 person-years) であった。この発症率はこれまでの報告の 30~110 per 1000 person-years⁴⁷⁾ に比べ低かった。発症率には年齢や PD の罹病期間が大きく影響す

と考えられているが、これまでの報告に比べて本研究の対象の平均年齢は若く、罹病期間も短かったことが本研究の発症率の低さに影響していることが考えられる。また、本研究の認知症の診断基準（CDR）との関連やサンプル数が少ないことも関連していると考えられる。さらに本研究では、PNDC 群で MMSE と ADAS の再生課題においてフォローアップ時の成績がむしろ良くなっており（Table.4）、CDR 上で認知機能障害の悪化が示されたものは2例（10%）にすぎなかった。このことは多くの例で認知機能障害が進行するだろうという予想とは反した結果であった。MMSE や ADAS の検査には学習効果があり、複数回検査することで成績が改善するということが知られていて^{86),87)}、本研究においてもその効果が見られたものと考えられる。また、抗コリン剤などの各種 PD 治療薬品との関連における報告で^{88),89),90)}、ビペリデンなどの一部の抗コリン剤が認知機能や精神症状に与える影響が示唆されていて、抗コリン剤によって遂行機能が改善した⁹¹⁾との報告や、中枢性抗コリン作用により反応速度や注意力の低下や視覚性記憶に影響するとの報告⁹²⁾などがある。これらのことから、PD 治療用薬剤が本研究における認知機能の改善に対し間接的に影響を与えた可能性は否定できない。各種認知機能検査の成績とうつ病などを筆頭にした精神症状の変化をふまえ、治療薬剤との関連を詳細に検討する必要がある、現在準備を行っている。同様に、治療薬剤による運動症状の改善が各種認知機能検査に与える影響も考えられるため、身体機能の評価を本研究の患者分類で使用した Hohen and Yahr スケールではなく、より詳細な UPDRS を使用して評価し検討する必要がある。これ

についても現在準備を行っているところである。いずれにせよ認知機能が保たれている場合に学習効果は顕著になるため、本研究の被験者においては全体として認知機能の低下は生じていなかったとすることができる。それでも2例の患者はCDR 上で認知機能障害の進行が捉えられ、一部の患者（Pt.15 など）においては神経心理テストで認知機能の低下が見られていた。これらのことは認知機能障害の出現や進行がPDにおいて一様に見られるのではなく、一部の例に偏って生じることを意味しているのかも知れない。すなわち、認知機能障害を発症した患者は、さらに認知機能障害が進行する可能性があるが、認知機能障害の発症が見られない患者は長期に渡り認知機能が保たれる可能性がある。一方 CDR では、Pt.1 と Pt.11 がそれぞれ CDR0 から 0.5, CDR0.5 から 1 へと増悪したが、両者とも MMSE や ADAS の成績の大きな変化は見られていなかった。前述の Pt.15 では逆に CDR の変化はなかった。このような MMSE, ADAS の変化と CDR の変化の分離は評価方法の相違に起因しているものと思われ、特に CDR の評価は観察法によるものであり、机上の検査である ADAS や MMSE との質的相違が現れた結果であるものとする。

以上の臨床的变化を踏まえた上で画像上の変化を考えてみたい。全 PD 患者における分析で、大脳皮質においては、前頭葉眼窩面、前部帯状回、後部帯状回、下側頭回、紡錘状回および舌状回に低下が認められた。PDNC 群に限ると前頭葉眼窩面と舌状回だけに認められ、PDMCI 群に限るとサンプル数が少ないにもかかわらず後部帯状回、下側頭回、紡錘状回および舌状回に有意な変化が

認められた (Fig.5, Table.5) . 従って, 全 PD 患者の分析で認められた後方領域の糖代謝変化は PDMCI 群における変化を主に反映していると考えられる. 一方, 前方領域の変化はむしろ PDNC 群の変化を反映しているようである. すなわちもともと認知機能障害があった患者では後方領域の低下が認められたが, その変化がより強くなり, 認知機能障害がなかった患者では前方領域の変化が若干進行しているように思われる. これは, 後方領域の障害が認知機能障害に強く関与していることを示していて, 横断研究で示された所見と矛盾しない. また認知機能障害を有するもので認知機能障害が進行するという臨床的所見とも合致していて, 認知機能障害も後方領域の機能低下も一部の例に偏って進行するのではないかという仮説を示唆する.

一方, 縦断研究では, 横断研究では見られなかった視床と淡蒼球の糖代謝の低下が顕著に認められた. この変化は PDNC 群にだけ認められ, PDMCI 群に限ると認められなかった (Fig.5, Table.5) . 従って, 全 PD 患者の分析で認められた視床と淡蒼球の変化は, PDMCI 群のサンプル数が少ないため断定はできないが, PDNC 群における変化を主に反映していることを伺わせる. 視床や大脳基底核は, 大脳皮質の一次運動野をはじめとして, 運動前野, 補足運動野, 帯状皮質運動野などさまざまな運動関連領域と回路を形成するのみならず, 高次機能領域に関連深い前頭前野をはじめとする大脳皮質連合野とも密接な神経線維連絡を持つことが知られている^{21),98),99)}. PDNC 群に認められた前頭葉の変化はこの線条体-淡蒼球-視床-前頭葉回路の機能低下によってもたらされている可能性が

ある。より症例を増やした上で前頭葉と基底核・視床の変化の関係を検討する必要がある。

PD における大脳基底核，特に淡蒼球の血流や代謝画像に関しては一致した見解が得られていない^{98)~100)}。脳血流 SPECT の研究では^{97),98),99)}，認知機能障害を伴わない重症度の高い PD 患者では，両側淡蒼球，視床と小脳歯状核で血流の増加が示され⁹⁵⁾，これらの領域の過灌流がパーキンソン症状の理由であるとして，PD 患者に対する治療法である淡蒼球破壊術，視床破壊術の根拠となると考察されている。同グループの別の研究では⁹⁶⁾，ドパミン作動薬治療中の患者では淡蒼球の血流は逆に減少していて，ドパミン作動薬の基底核部における局所的動態の変化を評価する難しさが述べられている。未治療の PD 患者に対して我々と同様に FDG-PET を用いて脳内糖代謝を縦断的に検討した非常に興味深い論文が Huang ら⁹⁹⁾によって最近発表された。この研究では初回受診時から 2 年ごとに 4 年時まで評価されたが，本研究の結果とは逆に，両側淡蒼球ならびに舌状回のブドウ糖代謝が有意に上昇していた。しかも経過とともに線形に上昇したと報告されている。Huang らは淡蒼球の糖代謝の増加は，PD 患者の運動皮質と大脳脚橋核，視床下核とのネットワークが異常に活性化した結果であると考えていて，根拠として Hirsch ら¹⁰⁰⁾の論文を上げ，この異常活性によりパーキンソン症状が現れるものと推測した。一見すると我々の報告と相反する結果であるが，Huang らが対象とした PD 患者の罹患期間（2 年以内）は我々の対象（ベースラインで 6.2 ± 5.4 年）よりかなり短く，当然治療期間も異なる。PD のような神経変性疾患

で脳内の一部の糖代謝の活性が線形に増加し続けるとは考えにくい。いずれかの時点でピークに達し、やがて低下する可能性がある。これらの説明に罹患期間や治療薬剤の作用が関与していることは容易に考えられる。本研究でベースラインでの検討では淡蒼球に変化が示されなかった一方で、3年間経過を追えば明らかに低下が示されたということは、ベースラインでは淡蒼球のブドウ糖代謝が低下したものと増加したものが混在し、結果として全体で変化が検出されなかったが、3年経過すると全体として一律に低下の方向に動いたということなのかも知れない。詳細な検討は行っていないが、ベースライン時に患者個々に得られた Z-score での検討において、淡蒼球付近の代謝の低下が見られる患者と見られない患者が混在することは事実であり、より詳細な検討を行う必要がある。また、本研究では明らかな視床のブドウ糖対代謝率の低下が示されたが、これまでの研究で視床の異常に触れた研究はない。視床の機能低下は線条体-淡蒼球-視床-前頭葉回路の機能低下を表しているものと考えられるが、これについても PD の経過および薬剤との関係を考慮に入れながら症例数を増やして検討する必要がある。

最後に、大脳皮質の糖代謝の低下はどのような病理学的所見を反映しているのかは、依然不明のままである。たとえば、AD においては古典的な神経原繊維の変化は側頭葉内側の内嗅野に最初に出現することが知られているが、大脳皮質での糖代謝の低下は痴呆症状が明らかになる数年前から後部帯状回で顕著に見られる⁷⁹⁾。また、DLB では後頭葉皮質で糖代謝の低下が著明であるが、多数の Lewy

小体が認められるのは前部帯状回であり⁶⁷⁾, 必ずしも病理学的所見の強い部位と糖代謝の低下部位は一致しない. AD や PD に対するこれら不一致の理由の 1 つとして, 病理学的変化が細胞体そのものに起因するのに対して, 糖代謝の変化は遠隔部位に位置する細胞の軸索終末部位 (シナプス周囲) の機能異常を反映していることが考えられる. このことを明らかにするためには他の画像モダリティや, 例えば神経伝達物質や受容体をターゲットにした分子イメージング, MRI による萎縮の評価や神経繊維 (白質) の評価が有効であると思われ, 今後, さらなる検討の必要性がある.

VII. 結論

PD では、運動前野、前頭葉眼窩面、両側前頭葉内側部を含む前方皮質領域、および頭頂側頭後頭葉連合野、後部帯状回、下側頭回、舌状回を含む後方皮質領域で糖代謝が低下し、それらの領域の機能障害がある。認知機能障害を伴う PD 患者群ではより広範囲な糖代謝の低下部位が認められ、後方低下型、前後方低下型が多かった。CDR でみた認知機能障害は後部帯状回、頭頂側頭後頭葉連合野、下側頭回、舌上回を含む大脳後方皮質領域の糖代謝低下と関連している。

3 年間の経過で、認知機能障害のない（CDR0）患者では認知機能検査の成績がむしろ上昇して練習効果を示し、認知機能障害のない前方皮質領域と淡蒼球、視床のブドウ糖代謝の低下が出現する。一方、認知機能障害のある（CDR0.5）患者では認知機能検査の成績が低下し、ベースラインで存在した後部帯状回、下側頭回、紡錘状回および舌状回を含む後方領域がさらに低下する。従って、認知機能障害も後方領域の機能低下も一律ではなく、一部の例に偏って進行するという仮説が示唆される。淡蒼球や視床の糖代謝の変化にはおそらく罹患期間や治療薬剤の作用が関与していて、これも経過を通じて一様に生じる変化ではないことも示唆される。

VIII. 謝辞

研究にご協力いただいた患者様およびそのご家族，対照群として加わっていただいた方々に深く感謝申し上げます。指導教授の森悦朗教授をはじめ，高次機能障害学の研究室の皆様には貴重なご指導ならびにご鞭撻をいただきました。特に，西尾慶之先生，平山和美先生，山形大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野の鈴木匡子先生には学術的なご指導ならびに多大なご尽力をいただきました。また，東北大学病院核医学検査室の皆様には PET 撮影に関しご協力をいただきました。そのほかにも本当に沢山の方々のご協力をいただき，この研究が行われて来ました。最後になりましたが感謝の意を申し上げます。

IX. 文献

1. Manyam BV: Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Movement disorders* 1990; 5: 47-48
2. Stern G: Did parkinsonism occur before 1817? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1989; 11-12
3. Damodaran M, Ramaswamy R: Isolation of l-3: 4-dihydroxyphenylalanine from the seeds of *Mucuna pruriens*. *The University Biochemical Laboratory J31* 1937; 2149-2151
4. Parkinson J: An essay on the shaking palsy, Sherwood Neely & Jones, London, 1817;
5. Sano I, Gamo T, Kakimoto Y: Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim Biophys Acta* 32 1959; 586-587
6. Ehringer H, Hornykiewicz O: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen der extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr* 38 1960; 1236-1239
7. 彦坂興秀: 大脳基底核. *神経科学レビュー1*. 医学書院, 東京, 1987; 36-85
8. 高田昌彦: 大脳基底核をめぐる神経回路. *脳* 21 3 2000; 291-8
9. 山本光利編著: パーキンソン病 認知と精神医学的側面. 中外医学社, 東京, 2003; 13-19
10. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C: The Human Central Nervous System. 1991;
11. Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M: The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *Journal of Neuroscience* 15 1995; 4851-67
12. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY: From motivation to action : functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology* 14 1980; 69-97
13. Heimer L, Alheid GF, de Olmos JS, Groenewegen HJ, Haber SN, Harlan RE, Zahm DS: The accumbens : Beyond the core-shell dichotomy. *Journal of Neuropsychiatry* 9 1997; 354-81
14. Nauta WJ, Smith GP, Faull RL, Domesick VB: Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience* 3 1978; 385-401
15. Somogyi P, Bolam JP, Totterdel S, Smith AD: Monosynaptic input from the

- nucleus accumbens-ventral striatum region to retrogradely labeled nigrostriatal neurons. 217 1981; 245-63
16. Narabayashi H, Kanazawa A: Psychological dysfunction in Parkinson's disease. Proceedings of the 3 rd International Congress of Neuropsychiatry, Kyoto April 2000; 19-23
 17. Narabayashi H: Three types of akinesia in the progressive course of Parkinson's disease. Advances in Neurology, New York 1993; 18-24
 18. Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, Ushiro H: Neural circuits and functional organization of the striatum. Journal of Neurology 247 2000; V/1-V/15
 19. Albert ML, Feldman RG, Willis AL: The 'subcortical dementia' of Parkinson's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 37 1974; 121-130
 20. Parent A, Hazrati L: Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Research Reviews 20 1995; 91-127
 21. Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW: Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. Brain 115 1992; 1727-1751
 22. Gauntlett-Gilbert J, Roberts RC, Brown VJ: Mechanisms underlying attentional set-shifting in Parkinson's disease. Neuropsychologia 37 1999; 605-616
 23. Cummings JL, Benson DF: Subcortical dementia ; Review of an emerging concept. Archives of neurology 41 1984; 874-879
 24. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R: The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. Archives of neurology 52(7) 1995; 695-701
 25. Mayeux R, Stern Y, Rosenstain R, Marder K, Hauser A, Cote L, Fahn S: An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. Archives of neurology 45(3) 1988; 260-2
 26. Caine ED: Pseudodementia ; Current concepts and future directions. Archives of general psychiatry, 38(12) 1981; 1359-64
 27. Sachdev PS, Smith JS, Angus-Lepan H, Rodriguez P: Pseudodementia twelve years on. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 53 1990; 254-259
 28. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM: L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests of frontal lobe function. Psychopharmacology, 107 1992; 394-404

29. Rogers RD, Sahakian BJ, Hodges JR, Polkey CE, Kennard C, Robbins TW: Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain* 121 1998; 815-42
30. Baddeley A: The concept of working memory ; a view of its current state and probable future development. *Cognition* 10 1981; 17-23
31. West R, Winocur G, Ergis A, Saint-Cyr J: The contribution of impaired working memory monitoring to performance of the self-ordered pointing task in normal ageing and Parkinson's disease. *Neuropsychology* 12 1998; 546-54
32. Postle BR, Corlun S, Jonides J: Spatial, but not object, delayed response is impaired in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 11 1997; 171-179
33. Soliveri P, Brown RG, Jahanshahi M, Caraceni T, Marsden CD: Learning manual pursuit skills in patients with Parkinson's disease. *Brain* 120 1997; 1325-37
34. Gabrieli JD, Stebbins GT, Singh J, Willingham DB, Goetz CG: Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease ; Evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology* 11 1997; 272-81
35. Haaland KY, Harrington DL, O'Brien S, Hermanowicz N.: Cognitive-motor learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 11 1997; 180-6
36. Wilkinson L, Lagnado DA, Quallo M, Jahanshahi M: The effect of feedback on non-motor probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 46 2008; 2683-95
37. Bowen FP, Kamienny RS, Burns MM, Yahr M: Parkinsonism ; Effects of levodopa treatment on concept formation. *Neurology* 25 1975; 701-4
38. Downes JJ, Roberts AC, Sahakian BJ, Evenden JL, Morris RG, Robbins TW: Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 27 1989; 1329-43
39. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM: L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests of frontal lobe function. *Psychopharmacology* 107 1992; 394-404
40. Berger HJ, van Hoof JJ, van Spaendonck KP, Horstink MW, van den Bercken JH, Jaspers R, Cools: AR.Haloperidol and cognitive shifting. *Neuropsychologia* 27 1989; 629-39
41. Mehta MA, Sahakian BJ, McKenna PJ, Robbins TW: Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's

- disease. *Psychopharmacology* 146 1999; 162-74
42. Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW: Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 119 1996; 1633-45
 43. Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, Kershaw A, French-Constant C, Rubinsztein DC, Robbins TW, Sahakian BJ: Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington disease. *Brain* 121 1998; 1329-41
 44. Gómez Beldarrain M, Grafman J, Pascual-Leone A, Garcia-Monco JC: Procedural learning in patients with prefrontal lesions. *Neurology* 52 1999; 1853-60
 45. Pascual-Leone A, Wassermann EM, Grafman J, Hallett M: The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Experimental brain research*. 107 1996; 479-85
 46. Dubois B, Boller F, Pillon B: Cognitive deficits in Parkinson's disease. In *Handbook of neuropsychology*, Amsterdam, 5 1993; 195-240
 47. Dag Aarsland, Martin Wilhelm Kurz: The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; doi:10.1016
 48. Thawani SP, Schupf N, Louis ED: Essential tremor is associated with dementia: Prospective population-based study in New York. *Neurology* 73 2009; 621-5
 49. 振動政臣、柳澤信雄、羽生憲直: パーキンソン病の実態調査 ; 痴呆とその背景因子について. 厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1989 度報告書. 1990; p66-69
 50. Dubois B, Pillon B: Dementia in Parkinson's disease. In *Mental dysfunction in Parkinson's disease*. Academic Pharmaceutical Productions, Utrecht, 1999; p165-176
 51. McKeith IG: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9 2006; 417-23
 52. McKeith IG, Perry EK, Perry RH: Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 53 1999; 902-5
 53. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone

- S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 1996; 1113-24
54. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D: A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78 2007; 254-9
 55. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T, Lerch JP, Evans AC, Dagher A, Ito K: Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 64 2005; 224-9
 56. Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, Salgado-Pineda P, Gómez-Ansón B, Martí MJ, Pastor P, Ramírez-Ruíz B, Mercader J. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Archives of neurology*, 62 2005; 281-5
 57. Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, Bartrés-Faz D, Summerfield C, Salgado-Pineda P, Gómez-Ansón B, Junqué C: Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of neurology*, 252 2005; 1345-52
 58. Huber SJ, Shuttleworth EC, Christy JA, Chakeres DW, Curtin A, Paulson GW: Magnetic resonance imaging in dementia of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 52 1989; 1221-7
 59. Kraft E, Winkelmann J, Trenkwalder C, Auer DP: Visual hallucinations, white matter lesions and disease severity in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 99 1999; 362-7
 60. Berding G, Odin P, Brooks DJ, Nikkhah G, Matthies C, Peschel T, Shing M, Kolbe H, van Den Hoff J, Fricke H, Dengler R, Samii M, Knapp WH: Resting regional cerebral glucose metabolism in advanced Parkinson's disease studied in the off and on conditions with [(18)F]FDG-PET. *Movement disorders*, 16 2001; 1014-22
 61. Rektorova I, Srovnalova H, Kubikova R, Prasek J: Striatal dopamine transporter imaging correlates with depressive symptoms and tower of London task performance in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 15 2008; 1580-7
 62. Lee PH, Yong SW, An YS: Changes in cerebral glucose metabolism in patients with Parkinson disease with dementia after cholinesterase inhibitor therapy. *Journal of nuclear medicine*, 49 2008; 2006-11

63. Koeppe RA, Gilman S, Junck L, Wernette K, Frey KA: Differentiating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with (+)-[11C]dihydrotetrabenazine positron emission tomography. *Alzheimer's & dementia*, 4 2008; S67-76
64. Hosokai Y, Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, Ishioka T, Sawada Y, Suzuki K, Itoyama Y, Takahashi S, Fukuda H, Mori E: Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Movement disorders*, 24 2009; 854-62
65. Abe N, Fujii T, Hirayama K, Takeda A, Hosokai Y, Ishioka T, Nishio Y, Suzuki K, Itoyama Y, Takahashi S, Fukuda H, Mori E.: Do parkinsonian patients have trouble telling lies? *Brain* 132 2009; 1386-95
66. Peppard RF, Martin WR, Carr GD, Grochowski E, Schulzer M, Guttman M, McGeer PL, Phillips AG, Tsui JK, Calne DB: Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Archives of neurology*, 49 1992; 1262-8
67. Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Hashimoto M, Hirono N, Shimomura T, Mori E: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 51 1998; 125-30
68. Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AA: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47 1996; 462-6
69. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies : cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Annals of neurology*, 50 2001; 358-65
70. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br. J. Psychiatry* 1982; 140: 566-572
71. Fahn S, Elton R: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol. 2. Macmillan Healthcare Information Fluhum Park NJ*, 1987; 153-163, 293-304
72. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442
73. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189-198
74. Waragai M, Yamada T, Matsuda H: Evaluation of brain perfusion SPECT

- using an easy Z-score imaging system (eZIS) as an adjunct to early-diagnosis of neurodegenerative diseases. *Journal of the neurological sciences* 260 2007; 57-64
75. Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, Caglio M, Rizzi L, Ducati A, Bergamasco B, Lopiano L: Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. *Journal of neurology* 254 2007; 1238-43
 76. Sonohara K, Toba K, Nakai R, Kobayashi Y, Moriya Y, Hasegawa H, Kozaki K, Matsuda H: Localized cerebral blood flow changes in response to ADL-related vitality in elderly patients with dementia using single photon emission computed tomography. *Japanese journal of geriatrics* 45 2008; 615-21
 77. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH: Patterns of local cerebral glucose utilization determined in Parkinson's disease by the [18F]fluorodeoxyglucose method. *Annals of neurology* 15 1984; 419-24
 78. Vander Borgh T, Minoshima S, Giordani B, Foster NL, Frey KA, Berent S, Albin RL, Koeppe RA, Kuhl DE: Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. 38 1997; 797-802
 79. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. 42 1997; 85-94
 80. McKeith IG: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *Journal of Alzheimer's disease* 9 2006; 417-23
 81. Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT: Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 20 2003; 1309-1319
 82. Juh R, Pae CU, Lee CU, Yang D, Chung Y, Suh T, Choe B: Voxel based comparison of glucose metabolism in the differential diagnosis of the multiple system atrophy using statistical parametric mapping. *Neuroscience research* 52 2005; 211-219
 83. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C: Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Annals of Neurology* 58 2005; 773-6
 84. Jellinger KA: Neuropathology of dementia in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 59 2006; 727
 85. Mikolaenko I, Pletnikova O, Kawas CH, O'Brien R, Resnick SM, Crain B,

- Troncoso JC: Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Journal of Neuropathology and experimental neurology* 64 2005; 156-162
86. Hiroki I, Yasuyuki G, Nobuyoshi H, Yukie M, Koji K, Yasumichi A, Yoshinori E, Ken Y, Michiyo T, Susumu N, Ken-ichiro S, Akira H: Cognitive Function in Japanese Centenarians according to the Mini-Mental State Examination. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 28 2009; 6-12
 87. Zec RF, Landreth ES, Vicari SK, Belman J, Feldman E, Andrise A, Robbs R, Becker R, Kumar V: Alzheimer Disease Assessment Scale: a subtest analysis. *Alzheimer disease and associated disorders* 6(3) 1992; 164-81
 88. Tandon R, Dequardo JR: Treatment of schizophrenia with anticholinergic medications. *Am J Psychiatry*. 152(5) 1995; 814-815
 89. Hitri A, Craft RB, Sethi R, Sinha D: Drug levels and antiparkinsonian drugs in neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*. 10(3) 1987; 261-271
 90. Velligan DI, Bow Thomas CC, Mahurin RK, Miller AL, Halgunseth LC: Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis*. 188 2000; 518-524
 91. Fillion DL, Dawson ME, Schell AM: Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol*. 35(3) 1993; 185-200
 92. Silver H, Geraisy N: Effects of biperiden and amantadine on memory in medicated chronic schizophrenic patients. A Double blind crossover study. *Br J Psychiatry*. 166(2) 1995; 241-243
 93. Owen AM, Doyon J: The cognitive neuropsychology of Parkinson's disease: a functional neuroimaging perspective. *Advances in neurology* 80 1999; 49-56
 94. Brooks DJ: Cerebral blood flow activation studies in Parkinson's disease. *Advances in neurology* 86 2001; 225-35
 95. Owen AM, Doyon J, Dagher A, Sadikot A, Evans AC: Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain* 121 1998; 949-65
 96. Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ: The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 124 2001; 1020-32
 97. Kikuchi A, Takeda A, Kimpara T, Nakagawa M, Kawashima R, Sugiura

- M, Kinomura S, Fukuda H, Chida K, Okita N, Takase S, Itoyama Y: Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. 193 2001; 29-36
98. Imon Y, Matsuda H, Ogawa M, Kogure D, Sunohara N: SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease. *Journal of nuclear medicine* 40 1999; 1583-9
99. Huang C, Tang C, Feigin A, Lesser M, Ma Y, Pourfar M, Dhawan V, Eidelberg D: Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain* 130 2007; 1834-46
100. Hirsch EC, Périer C, Orioux G, François C, Féger J, Yelnik J, Vila M, Levy R, Tolosa ES, Marin C, Trinidad Herrero M, Obeso JA, Agid Y: Metabolic effects of nigrostriatal denervation in basal ganglia. *Trends in neurosciences* 23 2000; S78-85

X. 図説明

Fig. 1 群間解析における脳内糖代謝低下部位

- (A) 全 PD 患者（40 名）と対照群（14 名）において PD 患者群で優位に低下している部位
- (B) 認知機能障害の全くない PD 患者（27 名）と対照群において患者群で優位に低下している部位
- (C) 最軽度認知機能障害を伴う PD 患者（13 名）と対照群において患者群で優位に低下している部位
- (D) 認知機能障害の全くない PD 患者と最軽度認知機能障害を伴う PD 患者において最軽度認知機能障害を伴う PD 患者が優位に低下している部位

Fig. 2 Z-score で解析した PD 患者のサンプル

- (A) 本研究にて Anterior type（前方低下型）に分類された PD 患者
- (B) 本研究にて Posterior type（後方低下型）に分類された PD 患者
- (C) 本研究にて Antero-posterior type（前後方低下型）に分類された PD 患者

Fig. 3 PD 患者群が約 3 年間の経過の後、代謝が低下していた部位

- (A) 代謝の低下部位の脳領域に対する透視画像
- (B) (A)における左視床部での各断面

(C) (A)における右側頭葉下面での各断面

(D) (A)における前頭前野内側下面での各断面

Fig. 4 PDNC 患者群が約 3 年間の経過の後、代謝が低下していた部位

(A) 代謝の低下部位の脳領域に対する透視画像

(B) (A)における左視床部での各断面

(C) (A)における左舌状回での各断面

(D) (A)における前頭葉眼窩面での各断面

Fig. 5 PDMCI 患者群が約 3 年間の経過の後、代謝が低下していた部位

(A) 代謝の低下部位の脳領域に対する透視画像

(B) (A)における右紡錘状回での各断面

(C) (A)における右側頭葉下面での各断面

(D) (A)における楔前部での各断面

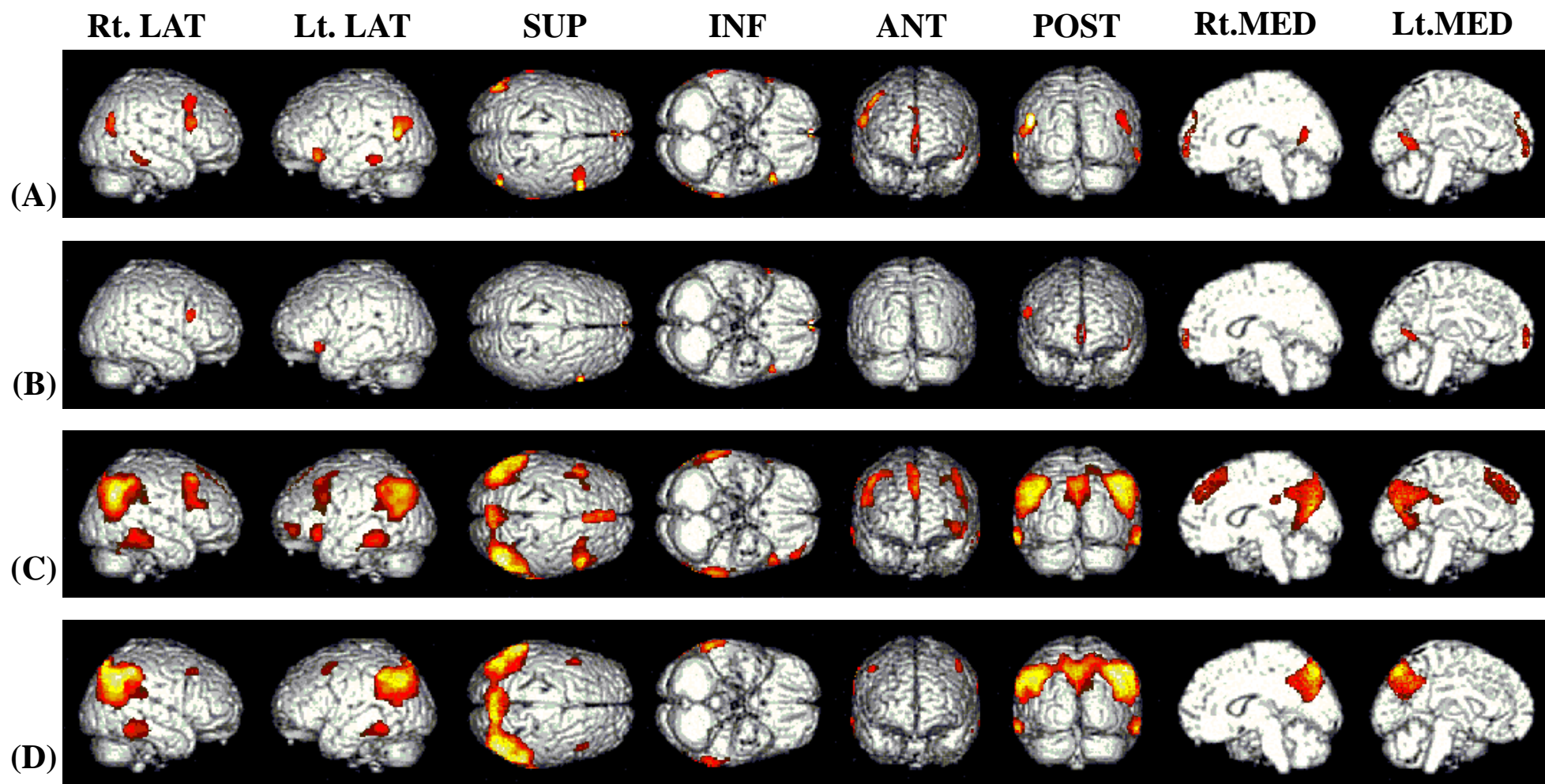
Fig. 6 PD 患者において初回撮像時と約 3 年後の撮像時での Z-score の変化を表したサンプル画像

Pt.1 横断研究において Posterior type に分類された PDNC 患者

Pt.3 横断研究において Antero-posterior type に分類された PDMCI 患者

Pt.9 横断研究において Antero-posterior type に分類された PDNC 患者

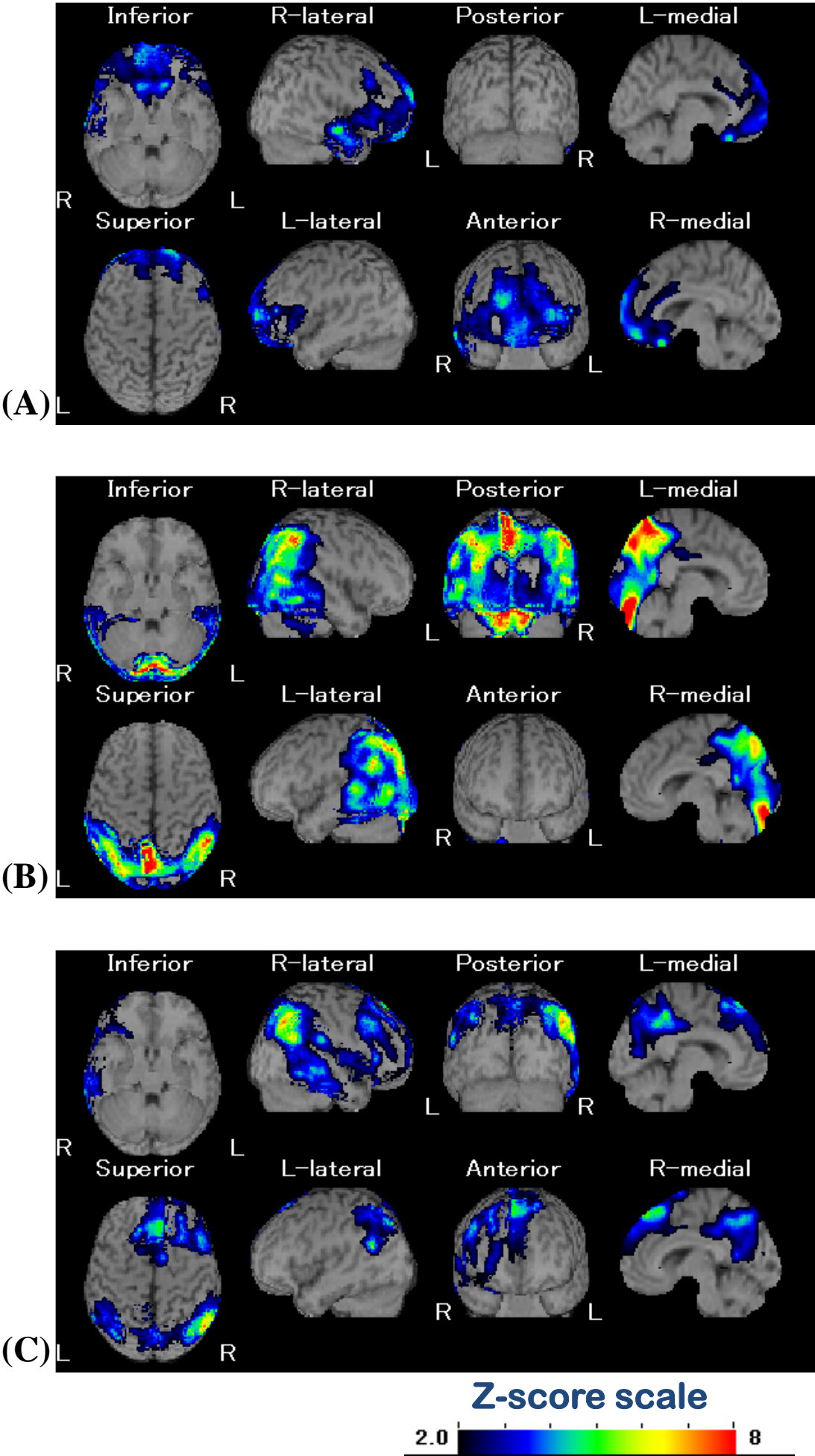
Pt.20 横断研究において Anterior type に分類された PDNC 患者



Rt. : right , Lt : left , SUP : superior , INF : inferior , ANT : anterior , POST : posterior , MED : medial

Fig.1

Fig.2



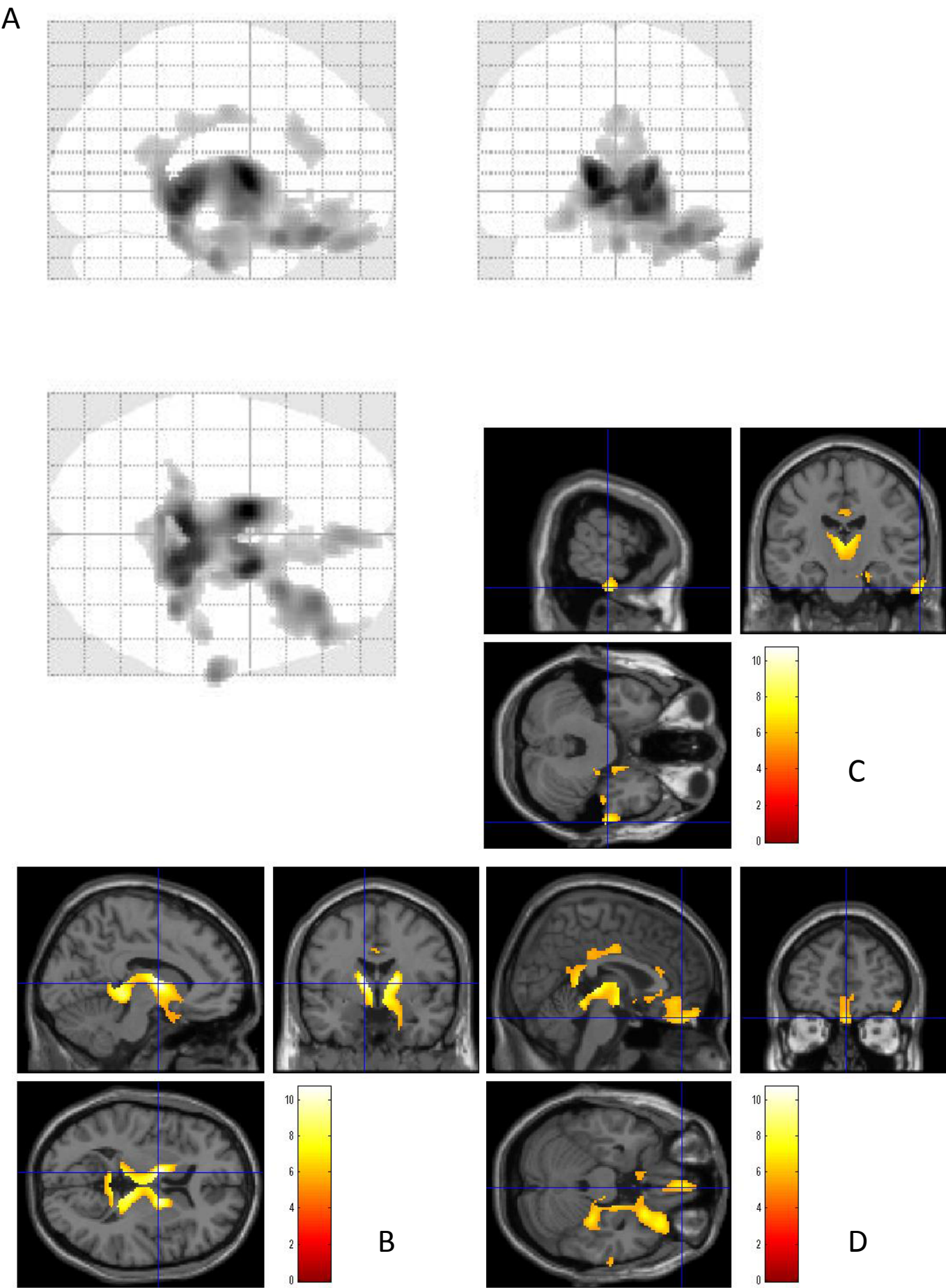
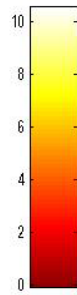
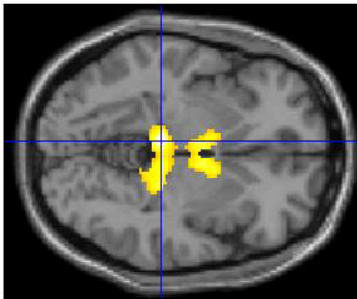
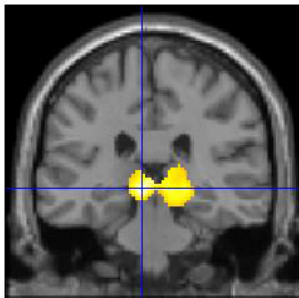
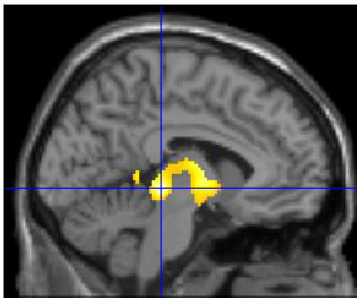
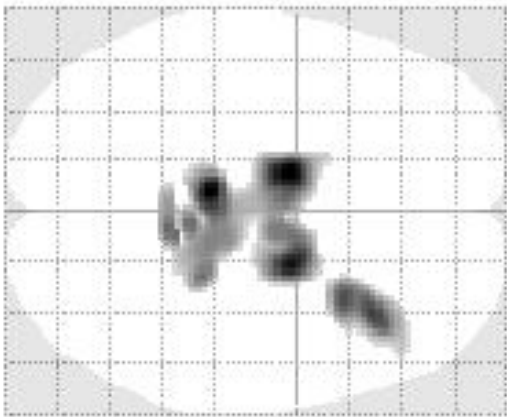
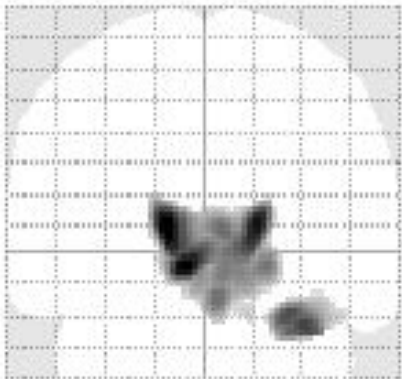
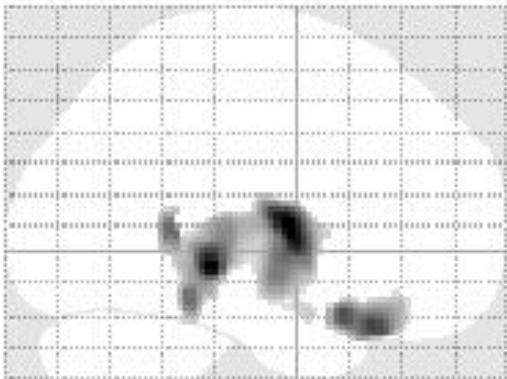
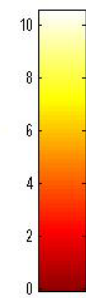
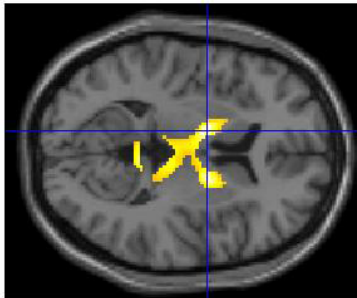
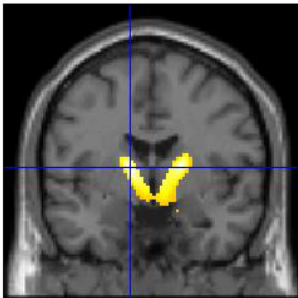
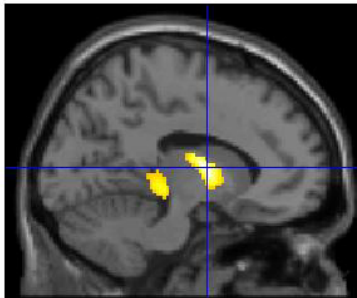


Fig.3

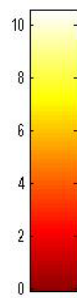
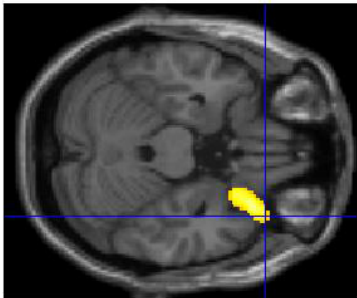
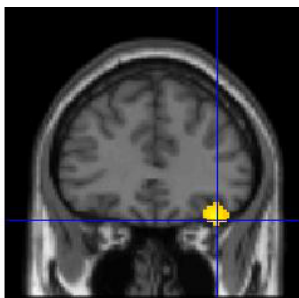
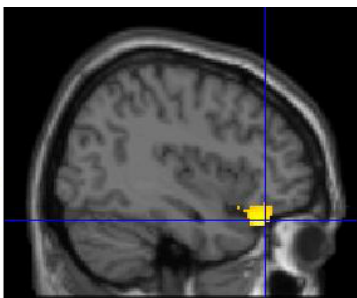
A



C



B



D

Fig.4

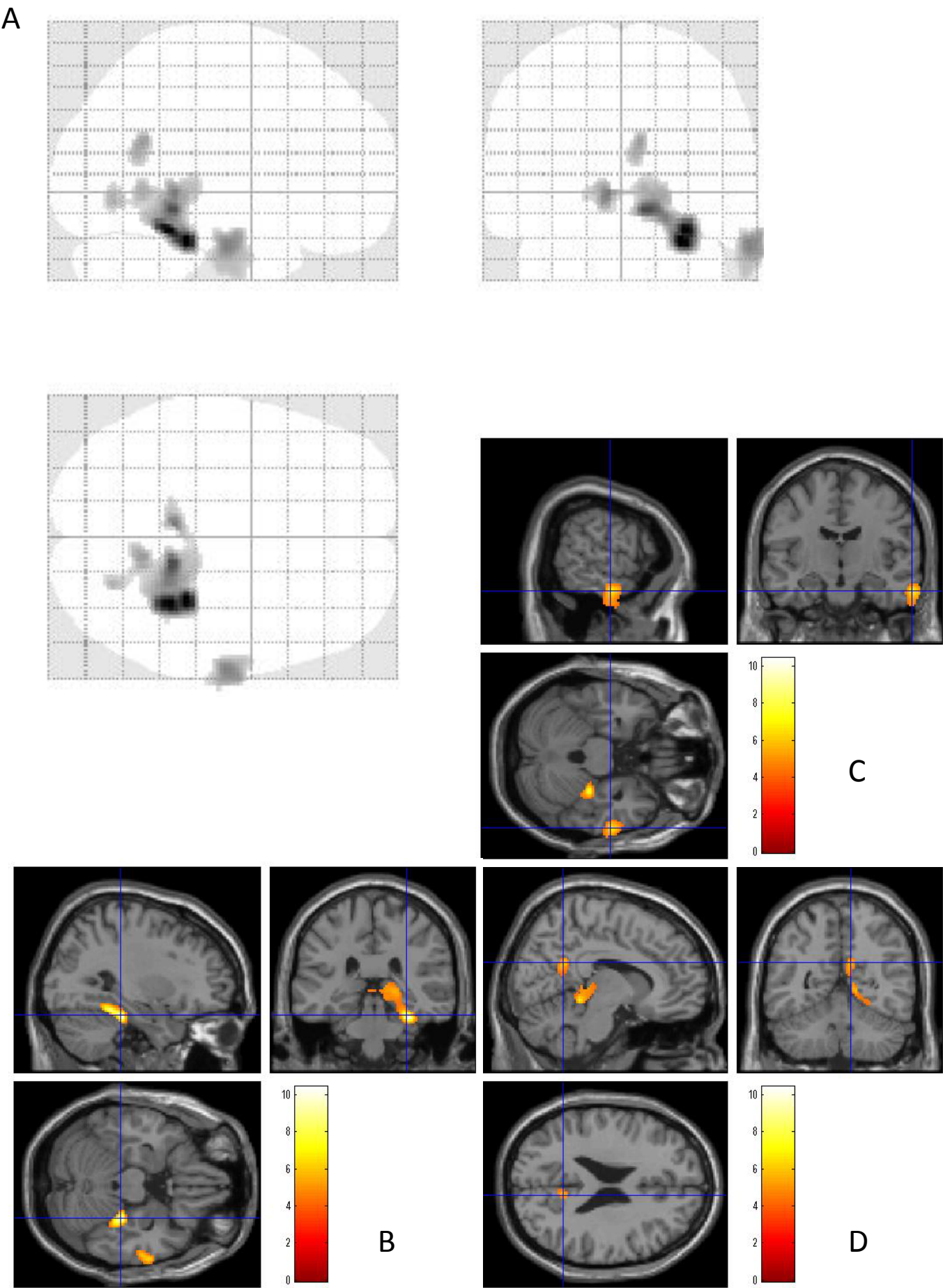


Fig.5

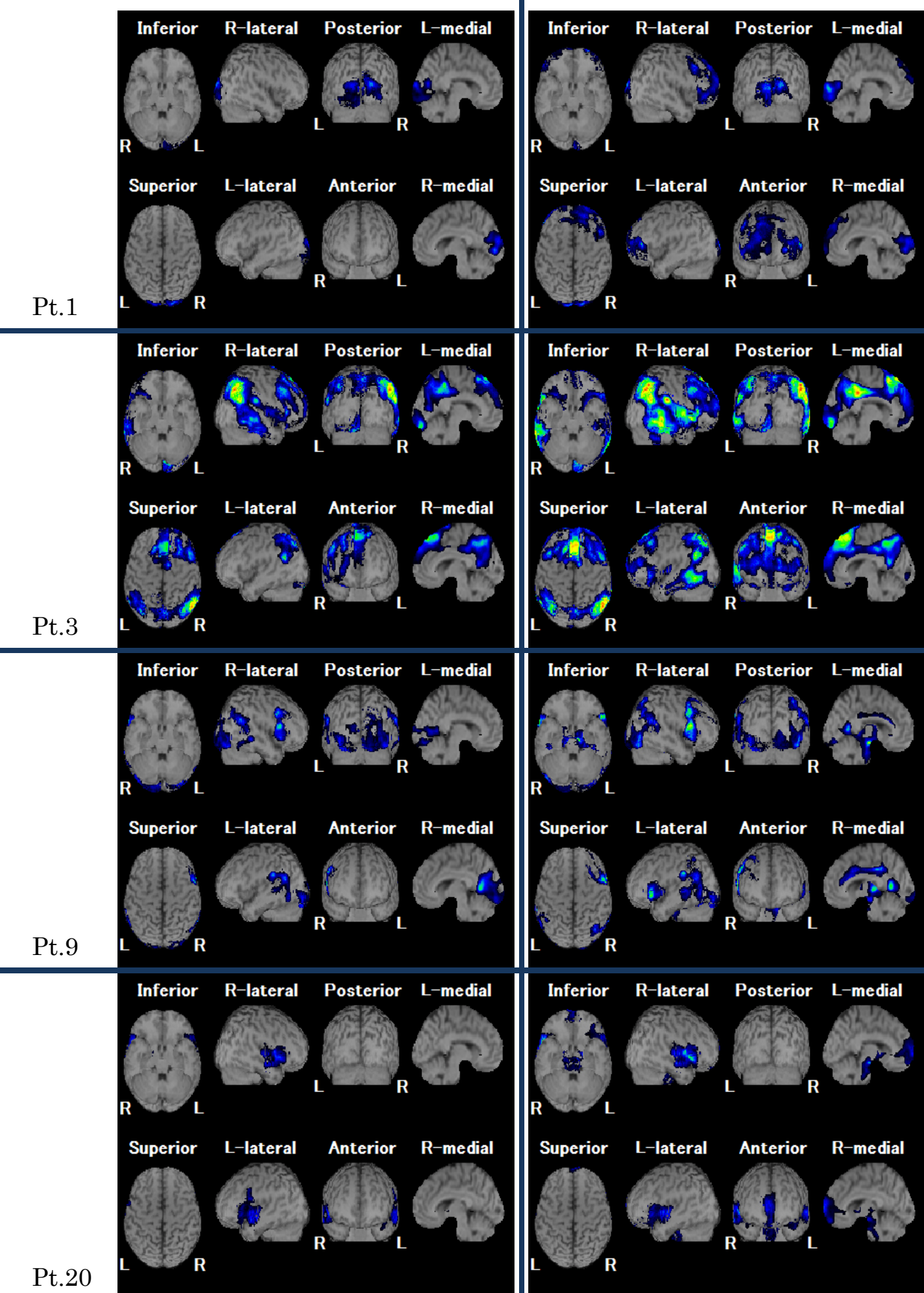


Fig.6

Baseline

Follow-up

Table 1. Demographic and clinical profiles of subjects

	Controls, n=13	PDNC, n=27	PDMCI, n=13	Difference between groups
Gender, M/F	7/6	12/15	12/1	PDMCI > PD = Controls; $P < 0.05^a$
Age (yr)	63.0 ± 4.6	65.7 ± 5.1	67.6 ± 5.5	n.s. ^b
Education (yr)	12.3 ± 2.6	11.6 ± 2.4	13.4 ± 1.9	n.s. ^b
Duration of PD (yr)		4.1 ± 3.0	6.1 ± 5.8	n.s. ^c
Hoehn & Yahr stage		2.5 ± 0.5	2.7 ± 0.3	n.s. ^d
UPDRS-III		18.5 ± 7.8	22.4 ± 6.4	n.s. ^d
Levodopa equivalent dose (mg/day)		470.8 ± 454.2	738.7 ± 738.0	n.s. ^d
MMSE	28.9 ± 1.4	27.9 ± 2.0	27.1 ± 2.3	n.s. ^e
ADAS-word recall (30)	22.2 ± 4.6	19.4 ± 3.4	14.7 ± 3.2	Controls = PD > PDMCI; $P < 0.0005^e$

^aChi-square test.

^bOne-way analysis of variance with Tukey's pairwise comparisons.

^cTwo-sample t-test.

^dMann-Whitney test.

^eKruskal-Wallis test with a Dunn-Sidak correction for pairwise comparisons.

Table 2 Regions of decreased metabolism in PD patients compared with age-matched normal controls. (P < 0.001 uncorrected, k = 100)

Variables	Regions	BA	Stereotaxic coordinates			T value	Cluster size	Cluster P value (uncorrected)	Cluster P value (corrected)
			x	y	z				
All PD patients vs NC	Lt.superior temporal pole	BA38	-48	22	-12	4.70	194	0.071	0.281
	Lt.lingual gyrus	BA18	-10	-60	4	4.69	222	0.055	0.227
	Rt.inferior frontal gyrus	BA44	58	18	24	4.55	419	0.012	0.054
	Rt.middle forntal gyrus	BA9	46	14	46	3.96			
	Rt.inferior frontal gyrus	BA44	40	18	32	3.69			
	Lt.inferior temporal gyrus	BA20	-66	-38	-16	4.32	126	0.137	0.473
	Rt.medial prefrontal cortex	BA10	2	66	-4	4.31	262	0.039	0.166
	Rt.medial prefrontal cortex	BA9	6	56	38	3.51			
	Lt.middle temporal gyrus	BA39	-46	-62	18	4.11	597	0.004	0.017
	Lt.middle occipital lobule	BA39	-48	-74	26	4.01			
	Lt.middle temporal gyrus	BA37	-56	-64	12	3.95			
	Rt.calcarine sulcus	BA17	12	-62	12	3.78	113	0.158	0.521
	Rt.middle occipital lobule	BA39	48	-68	28	3.68	213	0.060	0.243
	Rt.middle temporal gyrus	BA37	56	-66	12	3.39			
	Rt.inferior temporal gyrus	BA20	70	-32	-18	3.57	117	0.151	0.506
	Rt.inferior temporal gyrus	BA20	66	-42	-12	3.51			
CDR 0 vs NC	Lt.medial prefrontal cortex	BA10	0	66	-2	4.55	167	0.052	0.281
	Rt.middle frontal gyrus	BA44	60	18	22	4.25	100	0.122	0.540
	Lt.superior temporal pole	BA38	-46	22	-12	4.08	102	0.119	0.530
	Lt.lingual gyrus	BA18	-10	-62	4	3.90	117	0.097	0.460
CDR 0.5 vs NC	Rt.angular gyrus	BA39	46	-66	34	7.93*	7711	0.000	0.000
	Rt.inferior parietal lobule	BA40	58	-48	50	6.79*			
	Lt.calcarine sulcus	BA19	-8	-60	6	6.49*			
	Lt.superior temporal pole	BA38	-50	24	-12	6.77*	303	0.017	0.091
	Lt.inferior temporal gyrus	BA20	-62	-40	-16	6.66*	606	0.002	0.009
	Lt.inferior temporal gyrus	BA20	-60	-20	-24	3.80			
	Rt.middle frontal gyrus	BA9	50	22	46	6.52*	1018	0.000	0.001
	Rt.inferior frontal opecular part	BA44	54	18	30	5.47			
	Rt.middle forntal gyrus	BA8	34	18	52	4.71			
	Lt.angular gyrus	BA39	-50	-58	32	6.14*	3574	0.000	0.000
	Lt.angular gyrus	BA19	-42	-68	36	6.09*			
	Lt.middle occipital lobule	BA39	-46	-72	24	5.85			
	Rt.inferior temporal gyrus	BA20	70	-32	-18	5.63	856	0.000	0.002
	Rt.inferior temporal gyrus	BA20	66	-40	-14	5.61			
	Rt.cerebelum	BA37	60	-60	-24	3.95			
	Lt.middle forntal gyrus	BA9	-42	18	50	5.53	627	0.001	0.007
	Lt.inferior triangular part	BA44	-48	16	32	4.73			
	Lt.precentral gyrus	BA6	-42	4	58	4.42			
	Rt.medial superior frontal cortex	BA8	6	26	58	5.23	977	0.000	0.001
	Lt.medial superior frontal cortex	BA8	2	38	52	5.07			
	Lt.medial superior frontal cortex	BA8	2	48	36	4.99			
	Lt.middle orbitfrontal cortex	BA47	-42	48	-4	5.22	200	0.045	0.226
	Lt.middle orbitfrontal cortex	BA47	-36	54	-2	4.43			
CDR 0.5 vs CDR 0	Rt.inferior parietal lobule	BA40	56	-46	50	6.91*	11670	0.000	0.000
	Lt.supramarginal gyrus	BA40	-62	-50	30	6.19*			
	Lt.angular gyrus	BA39	48	-62	38	5.91*			
	Lt.inferior temporal lobe	BA20	-64	-44	-14	4.85	350	0.019	0.085
	Lt.inferior temporal lobe	BA20	-58	-24	-22	3.47			
	Rt.inferior temporal lobe	BA20	66	-44	-16	4.61	588	0.004	0.017
	Lt.precentral gyrus	BA9	-46	12	50	4.54	115	0.150	0.511
	Rt.middle forntal gyrus	BA)	48	22	48	4.12	101	0.175	0.567

CDR = Clinical Dementia Rating; NC = normal controls; BA = Brodmann area; Lt. = left; Rt. = right;

*Areas highlight in an SPM analysis with the threshold of P < 0.05 corrected, k = 100;

Table.3 Demographic and clinical changes of subjects
(Baseline PET scan vs Follo-up PET scan)

Patient Number	sex	age	education	Baseline PET Scan					Follow-up PET Scan				Span
				Scan Date	MMSE	ADAS-Recall	Yahr	CDR	Scan Date	MMSE	ADAS-Recall	CDR	
*1	F	61	16	2005/3/7	30	22	1	0	2008/3/10	29	25	0.5	1099
2	M	62	16	2005/7/25	30	21	2	0	2008/6/9	30	21	0	1050
*3	M	69	12	2005/4/18	27	11	3	0.5	2008/3/24	26	12	0.5	1071
4	F	69	12	2005/4/25	30	20	3	0	2008/6/16	30	21	0	1148
5	M	63	9	2005/8/1	24	13	2.5	0	2008/9/22	28	18	0	1148
6	F	63	12	2005/6/20	30	21	2.5	0	2008/4/28	30	23	0	1043
7	M	70	12	2005/6/13	29	19	2.5	0	2008/5/12	29	18	0	1064
8	M	77	11	2005/9/26	23	9	3	0	2008/8/4	28	13	0	1043
*9	M	57	9	2005/5/9	25	13	3	0	2008/5/26	28	16	0	1113
10	M	71	16	2005/4/25	30	24	3	0	2008/4/14	29	23	0	1085
11	M	61	12	2005/4/4	29	17	3	0.5	2008/3/3	29	13	1	1064
12	F	76	8	2005/8/8	29	24	3	0.5	2008/7/14	27	23	0.5	1071
13	M	71	9	2005/3/14	27	16	2	0	2008/5/19	27	18	0	1162
14	M	63	16	2005/4/11	26	16	3	0.5	2008/3/17	24	16	0.5	1071
15	M	72	12	2005/8/29	30	10	2.5	0.5	2008/7/7	12	7	0.5	1043
16	M	55	12	2005/2/28	22	16	2.5	0.5	2008/4/7	25	18	0.5	1134
17	M	63	9	2005/7/4	25	19	3	0	2008/6/16	22	22	0	1078
18	F	60	9	2005/5/23	25	22	2.5	0	2008/6/30	30	27	0	1134
19	F	54	16	2005/8/22	30	23	1	0	2008/6/23	30	28	0	1034
*20	F	69	9	2005/6/27	26	19	3	0	2008/4/21	28	21	0	1029

MMSE = Mini-Mental State Examination, ADAS = Alzheimer's Disease Assessment Scale, Yahr = Median Hoehn and Yahr Staging, CDR = Clinical Dementia Rating, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, * : example images in Fig.2

Table 4. Demographic and clinical profiles of subjects

	All PD, n=20	PDNC, n=14	PDMCI, n=6	Difference between grupes (PDNC vs PDMCI)
Gender, M/F	13/7	8/6	5/1	n.s
Age (yr)	65.3±6.6	65.0±6.3	66.0±7.7	n.s
Education (yr)	11.9±2.8	11.8±3.0	12.0±2.5	n.s
Duration (Baseline : yr)	6.2±5.2	5.8±5.1	7.1±5.4	n.s
MMSE (Baseline)	27.4±2.7	27.9±2.0	27.1±2.9	n.s
MMSE (Follow-up)	28.4±2.1	28.4±2.1	23.8±6.0	PDNC>PDMCI : p<0.02*
ADAS-word recall (Baseline)	17.8±4.6	18.6±4.4	15.7±5.0	n.s
ADAS-word recall (Follow-up)	19.2±5.3	21.0±4.2	14.8±5.5	PDNC>PDMCI : p<0.02*
SPAN	1084.2±42.0	1087.9±46.5	1075.7±30.6	n.s

a. Baseline < Follow-up : p<0.03 (paired T-test)

b. Baseline < Follow-up : p<0.07 (paired T-test)

c. Baseline < Follow-up : p<0.01 (paired T-test)

* one-way analysis of variance with
Tukey's paierwise comparisons

Table.4

Table 5. Regions of decreased metabolism in follow-up PET scan compared with baseline PET scan.

($P < 0.001$ uncorrected, $k = 10$)

Variables	Regions	BA	Stereotaxic coordinates			T value	Cluster size	Cluster P value (uncorrected)	Cluster P value (corrected)
			x	y	z				
All PD patients	Lt.thalamus	-	-10	-2	6	10.70	7739	0.000	0.000
	Lt.lingual gyrus	-	-4	-32	0	10.02			
	Rt.pallidum	-	16	0	6	9.94			
	Rt.inferior temporal cortex	BA20	68	-18	-32	7.64	167	0.001	0.000
	Anterior cingulate gyrus	BA32	12	32	22	6.20	195	0.000	0.000
	Rt.anterior cingulate gyrus	BA24	10	24	28	6.15			
PDNC	Lt.thalamus	-	-12	-2	8	10.50	2645	0.000	0.000
	Lt.lingual gyrus	BA27	-6	-30	-4	10.50			
	Rt.thalamus	-	18	-2	10	9.96			
	Rt.inferior orbitfrontal cortex	BA38	34	26	-24	9.01	481	0.000	0.000
	Rt.inferior orbitfrontal cortex	BA38	30	16	-20	8.73			
	Rt.fusiform gyrus	BA37	30	-32	-22	10.40	1216	0.000	0.000
PDMCI	Rt.fusiform gyrus	BA37	32	-40	-18	10.14			
	Rt.lingual gyrus	BA30	14	-40	-8	8.08			
	Rt.inferior temporal cortex	BA20	64	-12	-26	6.62	364	0.000	0.006
	Rt.precuneus	BA23	10	-54	24	5.99	106	0.035	0.332

CDR = Clinical Dementia Rating; NC = normal controls; BA = Brodmann area; Lt. = left; Rt. = right